



PATENT

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on January 15, 2004

Constance M. Witte
Constance M. Witte

1-15-04
Date

Applicants: Toyohiko Shindo
Serial No.: 10/645,073
Filed: August 21, 2003
Art Unit: Unknown
Examiner: Unknown
Confirmation No.: Unknown
Title: BIOMATERIAL
Atty Docket No.: SHG-028P2-319

Cincinnati, Ohio 45202

January 15, 2004

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT

Sir:

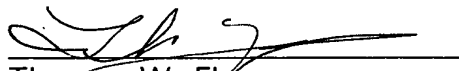
Attached are certified copies of Applicant's Japanese Patent Application Nos. 2002-246678, filed August 27, 2002, and 2003-184848, filed June 27, 2003, the right of priority of which has been and is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. § 119.

Applicants do not believe that any fees are due in connection with this submission. However, if such petition is due or any fees are necessary, the

Commissioner may consider this to be a request for such and charge any necessary fees to deposit account 23-3000.

Respectfully submitted,

WOOD, HERRON & EVANS, L.L.P.



Thomas W. Flynn
Reg. No. 21,097

2700 Carew Tower
441 Vine Street
Cincinnati, OH 45202
Voice: (513) 241-2324
Fax: (513) 421-7269
tflynn@whepatent.com

K:\SHG\028P2\Priority Documents Submit.wpd

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

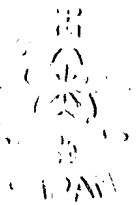
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 8 月 2 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 4 6 6 7 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 4 6 6 7 8]

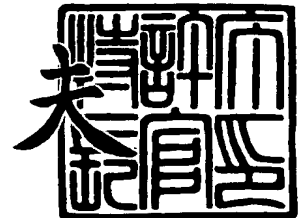
出 願 人 有限会社コンタミネーション・コントロール・サービス
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 0 月 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康



【書類名】 特許願

【整理番号】 SND020701

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61L 27/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都八王子市千人町 3 丁目 1 5 番 2 号バーミー 2 4 8
3 0 1 号 有限会社コンタミネーション・コントロール・サービス内

【氏名】 進藤 豊彦

【特許出願人】

【識別番号】 914000147

【住所又は居所】 東京都八王子市千人町 3 丁目 1 5 番 2 号バーミー 2 4 8
3 0 1 号

【氏名又は名称】 有限会社コンタミネーション・コントロール・サービス

【代表者】 進藤 豊彦

【手数料の表示】

【納付書番号】 01000007686

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ハイドロキシアパタイトのコーティング方法及びその方法により得られた生体親和性素材

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリシラザン溶液にカルシウム化合物を溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬することを特徴とするハイドロキシアパタイトのコーティング方法。

【請求項 2】 ポリシラザン溶液にステアロイル乳酸カルシウムを溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬することを特徴とするハイドロキシアパタイトのコーティング方法。

【請求項 3】 ポリシラザン溶液にカルシウム化合物を溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬し、製造される生体親和性を有する素材。

【請求項 4】 ポリシラザン溶液にステアロイル乳酸カルシウムを溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬し、製造される生体親和性を有する素材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は生体親和性が必要とされる医療用材料である生体金属や人工歯根等の表面にハイドロキシアパタイトをコーティングする方法およびその方法により得られた生体親和性素材に関する。

【0002】

【従来の技術】

人工骨、人工歯根及び人工関節の表面は、生体内で使用されることから異物として拒絶されない生体親和性が要求される。ハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ は、骨や歯の結晶格子に非常によく似ており、生体内で生体組織と一体化する生体親和性を有することが認められている。この特性を生かしハ

イドロキシアパタイトは人工骨、人工歯根及び人工関節の基材として使用されるステンレス等の金属材やセラミックの表面処理剤として利用されている。

【0003】

ハイドロキシアパタイトの生成法としては、多くの方法が提案されている。1) 特開昭62-34559号公報には、ハイドロキシアパタイトを直接基材にプラズマ溶射してコーティングする方法が開示されている。また、2) 特公平2-13580号公報には、生体用端子の製造において焼結法が開示されている。また、擬似体液に浸漬する方法として、3) 基材(チタン)表面へのカルシウムイオン注入後、擬似体液に浸漬させる方法、及び、4) チタンを高濃度のアルカリ水溶液で処理した後、さらに600℃で加熱処理し、その後、擬似体液に浸漬させる方法も提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

上記1)のプラズマ溶射法は、高温で熱処理する際に原料のハイドロキシアパタイトが一旦熔融することになり、異なる種類のアパタイトができ、生体との親和性の点で好ましくない。さらに、ハイドロキシアパタイト自体の緻密な膜生成が困難なこと、基材とハイドロキシアパタイトとの密着性が悪く歩留りが著しく低いこと、更に、高価な装置を必要とすることという問題があった。上記2)の焼結法は、高温で熱処理する際に原料のハイドロキシアパタイトが一旦熔融することになり、異なる種類のアパタイトができ、生体との親和性の点で好ましくない。また、上記3)の方法は、カルシウムをイオン注入する高価な装置を必要とし、また、コーティングされた処理表面が歪み、欠陥を生じるという問題があった。さらに、上記4)の方法は、高濃度のアルカリ水溶液処理と高温処理が必要であるため、手間がかかり、コスト高という問題があった。

【0005】

本発明は、上記従来の技術の欠点を克服しようとするものであり、その操作が簡便であり、かつ、高価な設備を必要としない有効なハイドロキシアパタイトのコーティング方法およびその方法により得られた生体親和性素材を提供することを目的とするものである。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

上記目的を達成するために、本発明は以下の手段を採用する。すなわち、

(1) 本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法は、ポリシラザン溶液にカルシウム化合物を溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬することを特徴とするものである。

また、(2) 本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法は、ポリシラザン溶液にステアロイル乳酸カルシウムを溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬することを特徴とするものである。

また、(3) 本発明は、ポリシラザン溶液にカルシウム化合物を溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬し、製造される生体親和性を有する素材を提供するものである。

さらに、(4) 本発明は、ポリシラザン溶液にステアロイル乳酸カルシウムを溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬し、製造される生体親和性を有する素材を提供するものである。

【0007】**【発明の実施の形態】**

次に、本発明の実施の形態について詳述する。本発明は、ポリシラザン溶液にカルシウム化合物を溶解または混合して得られるカルシウム化合物含有ポリシラザン溶液を金属等の基材に塗布し、乾燥、焼成、冷却後、該コーティングされた基材を擬似体液に浸漬することを特徴とするハイドロキシアパタイトコーティング方法である。更に、該コーティング方法を用いて製造された生体親和性を有する素材である。

【0008】

以下、好ましい態様について詳細に説明する。本発明に係る方法において使用するポリシラザンとしては、鎖状ポリシラザン、環状ポリシラザン等が挙げられる。鎖状ポリシラザンとしては、ペルヒドロポリシラザン、ポリメチルヒドロシラザン、ポリN—メチルシラザン、ポリN—(トリエチルシリル) アリルシラザン

、ポリN—（ジメチルアミノ）シクロヘキシルシラザン、フェニルポリシラザン等が挙げられる。いずれも使用することができ、また、これらに限定されるものではない。また、更に使用するポリシラザンは1種又は2種以上の混合物であっても良い。

【0009】

本発明に係る方法において使用するポリシラザン溶液の溶媒としては、芳香族炭化水素、脂肪族炭化水素、脂環式炭化水素、ハロゲン化炭化水素、エーテル類等があげられる。芳香族炭化水素としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等が挙げられる。脂肪族炭化水素としては、ペンタン、ヘキサン、イソヘキサン、メチルペンタン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン等が挙げられる。脂環式炭化水素としては、シクロペンタン、メチルシクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等が挙げられる。ハロゲン化炭化水素としては、ハロゲン化メタン、ハロゲン化エタン、ハロゲン化ベンゼン等が挙げられ、より具体的には、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ブromoホルム、塩化エチレン、塩化エチリデン、トリクロロエタン等が挙げられる。エーテル類としては、ハロゲン化エーテル、脂肪族エーテル、脂環式エーテル等が挙げられ、より、具体的には、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、ブチルエーテル、1, 2-ジオキシエタン、シオキタサン、ジメチルジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられる。いずれも使用することができ、また、これらに限定されるものではない。これらの溶媒は、1種又は2種以上の混合物であっても良い。

【0010】

本発明に係るパイドロキシアパタイトのコーティング方法において、カルシウム化合物としては、有機及び無機のカルシウム化合物等が挙げられる。有機カルシウム化合物としては、ステアロイル乳酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム等の脂肪酸カルシウム、ジエチルカルシウム、シュウ酸カルシウム、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、酢酸カルシウム等が挙げられる。また、無機カルシウム化合物としては、リン酸カルシウム、ハイドロキシアパタイト、炭酸カルシウム等が挙げられる。好ましくは、ステアロイル乳酸カルシウム、リン酸カルシ

ウム、ハイドロキシアパタイトであり、特に好ましくはステアロイル乳酸カルシウムである。また、カルシウム化合物は溶媒に溶解して使用するか、または、溶解しない懸濁状の混合であっても使用でき、特に限定されない。更に、他の添加剤を添加することができる。

【0011】

他の添加剤としては、各種フィラーを使用することができる。各種フィラーとしては、アルミナ、シリカ、チタンまたはその合金、酸化チタン等のチタン化合物、酸化亜鉛、酸化ジルコニウム、酸化セリウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素マグネシウム、ガラス若しくはセラミック、タルク、マイカ、カオリン、ナイロンパウダー、ポリエチレンパウダー、フッ素樹脂パウダー、ポリメタクリル酸メチルパウダー、ポリウレタンパウダー、ポリスチレンパウダー、ポリエステルパウダー、シリコン樹脂パウダー、窒化ホウ素、オキシ塩化ビスマス等を適宜選択することができる。

【0012】

本発明において、前記基材の材質としては金属及びその合金、セラミック、プラスチック等が挙げられる。特に限定されるものではないが、生体親和性が要求される分野に使用されるものが好適に選択され、特に、人工骨、人工歯根、骨欠損充填材、人工関節、血液濾過材及びカテーテル等に使用される金属及び合金、セラミック、樹脂が好適に選択される。

ここで、本発明における前記「基材」とは、前記金属等の素材自体を意味するほか、前記ポリシラザン溶液により一次コーティングされたものからハイドロキシアパタイトのコーティング処理前のものまでも含む意味である。

【0013】

前記基材の形状としては、板状、球状、円柱状、円筒状、繊維状、多孔質状等が挙げられる。血液濾過材には繊維状、多孔質状等の形状が、カテーテルには円筒状が挙げられる。さらに、人工骨、人工歯根、骨欠損、人工関節等にはそれらに適した形状をとり得ることができる。尚、該形状としては、本発明に係る上記ハイドロキシアパタイトのコーティング方法を適用する基材の使用用途、目的に合わせて適宜種々の形状をとることができることはもちろんである。

【0014】

本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法において、カルシウム化合物を溶解または混合した溶液を塗布する方法としては、スピンコート法、流し塗り、スプレー法、ディップ法、刷毛塗り法、浸漬法等が非限定的に挙げられる。塗布した後の乾燥温度としては、溶媒が蒸発して乾燥すればよく、使用される溶媒、基材及び塗布目的に合わせ適宜選択することができる。

【0015】

本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法において、塗布した後は乾燥するだけでもよいが、乾燥に替えて焼成してもよく、乾燥後に焼成することがより好ましい。焼成条件としては、使用される溶媒、基材及び塗布目的に合わせ、適宜選択することができるが、50～900℃の温度で、0.1～6時間焼成することが好ましい。より好ましくは、200～600℃の温度で、0.5～4時間である。

【0016】

本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法において、焼成温度からの冷却としては、自然冷却法、強制冷却法等のいずれの方法もとる事ができるが、結晶構造の生成の観点から、常温での自然冷却が好ましい。

【0017】

本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法において、擬似体液としては、後述の操作等により公知の方法で調整することができる。

【0018】**【実施例】**

以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0019】**実施例 1**

ステンレス金属板 (SUS304、20×20×0.1mm) の上に、5%ペルヒドロポリシラザン溶液を、流し塗り法にてコーティングし、30分間乾燥後、300℃で1時間焼成して基材を調整した。一方、5%ペルヒドロポリシラザン溶液2c

cに、ステアロイル乳酸カルシウム 0.03 g を溶解させたキシレン溶液を加えて混合し、ステアロイル乳酸カルシウムのコーティング溶液を調整した。上記の調整された基材に2層目として該ステアロイル乳酸カルシウムのコーティング溶液を流し塗り法でコーティングをして、室温 30℃で30分間乾燥したのち、300℃で1時間焼成し、室温にて自然冷却して試験片を得た。試験片を下記調整の擬似体液 50 ml 中に浸漬し、36.5℃に保った恒温槽 (NuAire、Nu-4500D) 中で10日間静置し、試験片表面へのコーティングを試みた。浸漬後の試験片を擬似体液から取り出し、蒸留水で洗浄後、室温で乾燥させ試験片を得た。上記流し塗り法は、溶液全てが基材に塗布されるものではなく、適量が基材表面に塗布される方法である。

【0020】

実施例 2

実施例1のステアロイル乳酸カルシウムを溶解する代わりに、磷酸カルシウムを混合した以外は、実施例1と同様に操作した。

【0021】

実施例 3

実施例1のステアロイル乳酸カルシウムを溶解する代わりに、ハイドロキシアパタイト粉末を混合した以外は、実施例1と同様に操作した。

【0022】

比較例 1～3

実施例1～3のカルシウム化合物を添加しない以外は、実施例1～3と同様に操作した。

【0023】

<擬似体液の調整>

人の体液にはほぼ等しい無機イオン濃度 (Na^+ : 142.0、 K^+ : 5.0、 Mg^{2+} : 1.5、 Ca^{2+} : 2.5、 Cl^- : 147.8、 HCO_3^- : 4.2、 HPO_4^{2-} : 1.0、 SO_4^{2-} : 0.5 mM) を有する擬似体液を次のように調整した。所定濃度になるように、 NaCl 、 NaHCO_3 、 KCl 、 $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 CaCl_2 、 Na_2SO_4 の試薬

を 36.5℃ に保たれた超純水に所定の順序で溶解させた。最終的にトリスヒドロキシメチルアミノメタン ($(\text{CH}_2\text{OH})_3\text{CNH}_2$) 及び 1M-HCl を用いて、pH 7.40 (pH メーター、Mettler Toledo, MA235) に調整した。

【0024】

<目視による表面評価>

試験片の擬似体液浸漬後のハイドロキシアパタイト析出状態レベルを目視により観察評価した。

○：一面に析出

△：部分的に析出

×：析出なし

それぞれの結果を以下の表1に示す。

【0025】

【表1】

	1 層目	2 層目				結果
		ホリソラン 5%PHPS 溶 液	カルシウム化合物			
			ステアロイル乳 酸カルシウム /キシレン	磷酸カルシウム /キシレン	HAP /キシレン	
実施例 1	SiO ₂	2cc	0.03g/3cc	-	-	○
実施例 2	SiO ₂	2cc	-	0.03g/3cc	-	○
実施例 3	SiO ₂	2cc	-	-	0.03g/3cc	○
比較例 1	SiO ₂	2cc	-	-	-	×
比較例 2	SiO ₂	2cc	-	-	-	×
比較例 3	SiO ₂	2cc	-	-	-	×

PHPS: ポリヒドロキシポリリザン

HAP: ハイドロキシアパタイト微粒子

【0026】

尚、本発明は、医療用材料、歯科用材料、化粧品材料、食品添加物材料、酵素・蛋白・DNA等の固定化材料、ガス吸着材料、バイオリアクター材料等の各種材料提供において、ハイドロキシアパタイトのコーティング方法として使用され得るものである。また、該コーティング方法により得られた素材は、医療用材料、歯科用材料、化粧品材料、食品添加物材料、酵素・蛋白・DNA・バイオチップ

等の固定化材料、ガス吸着材料、バイオリアクター材料等に使用できるものである。

【0027】

【発明の効果】

本発明によれば、極めて操作が簡便で効率が良く、かつ、高価な設備が不要のためコスト低減が可能であり、更に、高品質な膜を形成するハイドロキシアパタイトのコーティング方法を提供することできる。また、その方法により得られた生体親和性素材の提供をすることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、その操作が簡便であり、かつ、高価な設備を必要としない有効なハイドロキシアパタイトのコーティング方法及びそれを用いた生体親和性素材を提供する。

【解決手段】 本発明に係るハイドロキシアパタイトのコーティング方法は、ポリシラザン溶液にカルシウム化合物を溶解又は混合し、基材に塗布して乾燥又は焼成することにより、被膜を生成し、擬似体液に浸漬させることを特徴とするものである。更に、前記方法を用いた生体親和性素材を提供することを特徴とするものである。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-246678
受付番号	50201269307
書類名	特許願
担当官	本多 真貴子 9087
作成日	平成14年10月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 8月27日
【特許出願人】	申請人
【識別番号】	501138046
【住所又は居所】	東京都八王子市千人町3丁目15番2号 バーミ ー248 301号
【氏名又は名称】	有限会社コンタミネーション・コントロール・サ ービス

次頁無

特願 2 0 0 2 - 2 4 6 6 7 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [9 1 4 0 0 0 1 4 7]

1. 変更年月日 2 0 0 2 年 8 月 2 8 日
[変更理由] 識別番号の二重登録による抹消
[統合先識別番号] 5 0 1 1 3 8 0 4 6
住 所 東京都八王子市千人町 3 丁目 1 5 番 2 号 バーミー 2 4 8 3
0 1 号
氏 名 有限会社コンタミネーション・コントロール・サービス

特願 2 0 0 2 - 2 4 6 6 7 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 1 1 3 8 0 4 6]

1. 変更年月日 2 0 0 2 年 8 月 2 8 日
[変更理由] 識別番号の二重登録による統合
[統合元識別番号] 9 1 4 0 0 0 1 4 7
住 所 東京都八王子市千人町 3 丁目 1 5 番 2 号 バーミー 2 4 8 3
0 1 号
氏 名 有限会社コンタミネーション・コントロール・サービス